

SN 120,284
315,962 5 (3)

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3203307 A1

⑯ Int. Cl. 3:
C07F 9/65
A 61 K 31/675

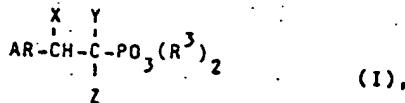
⑯ Aktenzeichen: P 32 03 307.9
⑯ Anmeldetag: 27. 1. 82
⑯ Offenlegungstag: 28. 7. 83

⑯ Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen, DE

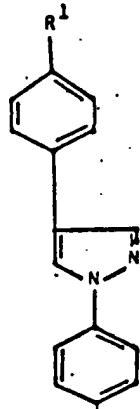
⑯ Erfinder:
Biere, Helmut, Dr.; Rufer, Clemens, Dr., 1000 Berlin,
DE; Böttcher, Irmgard, Dr., 4000 Basel, CH

⑯ Phosphonate, und diese enthaltende pharmazeutische Verbindungen

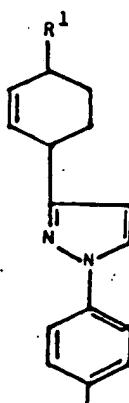
- Phosphate der allgemeinen Formel I



worin AR die Gruppierung



oder



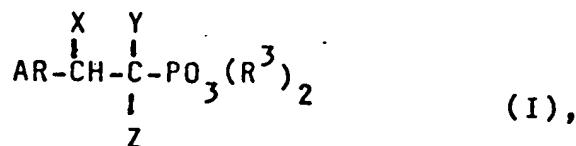
mit R¹ und R² in der Bedeutung von Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom darstellt, X und Y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist und Z eine Hydroxygruppe, eine Acyloxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Gruppierung AR-CH₂COO- mit AR in der obengenannten Bedeutung oder eine Gruppe -PO₃R³ bedeutet und worin X ein Wasserstoffatom darstellt, Y die Gruppierung -PO₃R³ und Z ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe oder ein Chloratom darstellen und worin R³ ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, sind pharmakologisch wirksame Substanzen.

(32 03 307)

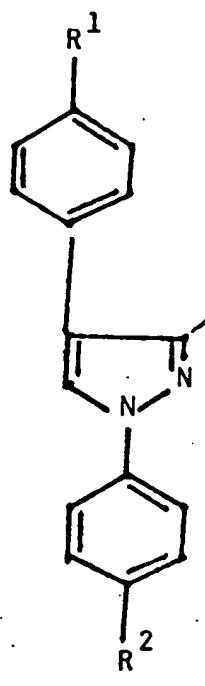
DE 3203307 A1

Patentansprüche

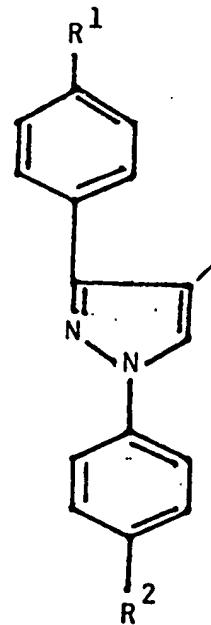
1. Phosphonate der allgemeinen Formel I



worin AR die Gruppierung



oder



mit R^1 und R^2 in der Bedeutung von Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom darstellt,
 X und Y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist und
 Z eine Hydroxygruppe, eine Acyloxygruppe mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen, eine Gruppierung $\text{AR}-\text{CH}_2\text{COO}-$ mit AR
in der obengenannten Bedeutung oder eine Gruppe $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$
bedeutet oder worin X ein Wasserstoffatom darstellt,
 Y die Gruppierung $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$ und Z ein Wasserstoffatom,

eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe oder ein Chloratom darstellen und worin R³ ein Wasserstoffatom, ein Alkali-metallatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoff-atomen bedeutet.

2. Phosphonate der allgemeinen Formel II



worin AR und R³ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen.

3. 2-[4-4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-diethylester.
 4. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure.
 5. 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolelessigsäure-
{2-[4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-(diethoxyphosphonyl)-vinyl}ester.
 6. 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolelessigsäure-
{2-[4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-phosphonyl-vinyl}ester.
 7. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester).

8. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyäthan-1,1-diphosphonsäure.
9. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure, Dinatriumsalz.
10. 1-Amino-2-[4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1,1-diphosphonsäure.
11. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1,1-bis(phosphonsäure-diethylester).
12. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1,1-diphosphonsäure.
13. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1,1-bis(phosphonsäure-diethylester).
14. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1,1-diphosphonsäure.
15. 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethen-phosphonsäure-dimethylester.
16. 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäure-dimethylester).
17. 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure.
18. Pharmazeutische Präparate gekennzeichnet durch den Gehalt an einem Phosphonat gemäß Anspruch 1 bis 17.

0070082

3203307

- 2 - 4

Phosphonate, und diese enthaltende
pharmazeutische Verbindungen

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Phosphonate und pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben ebenso wie die Carbonsäuren der Formel III

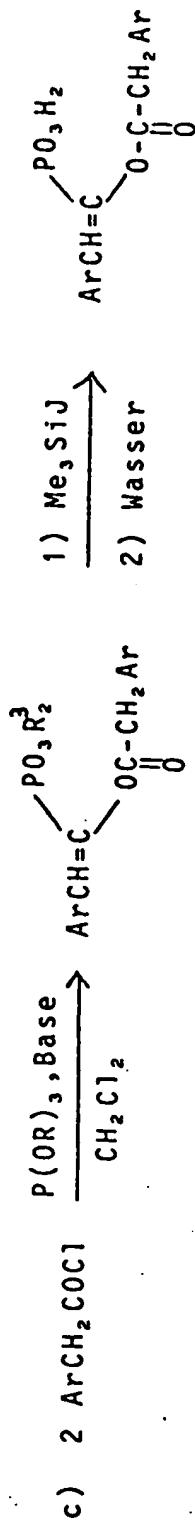
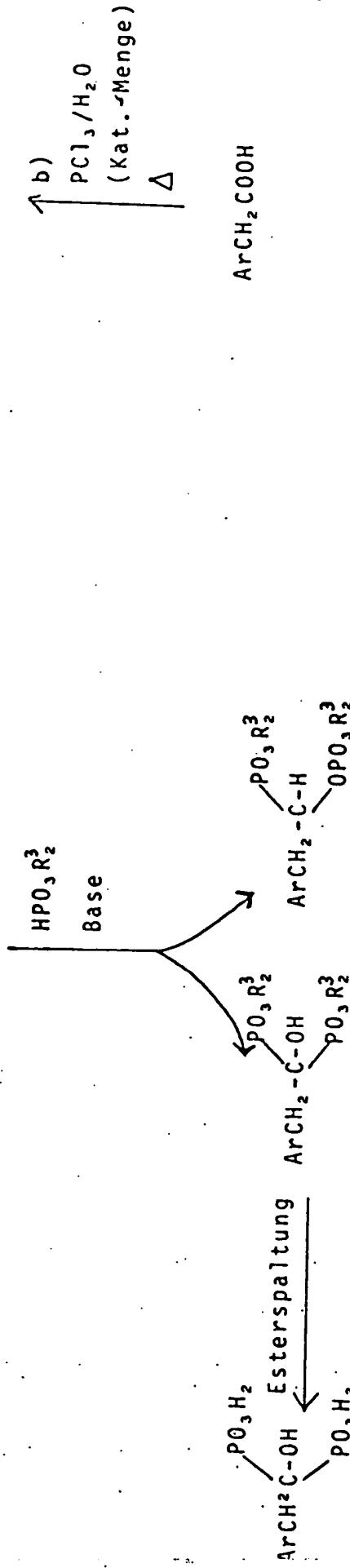
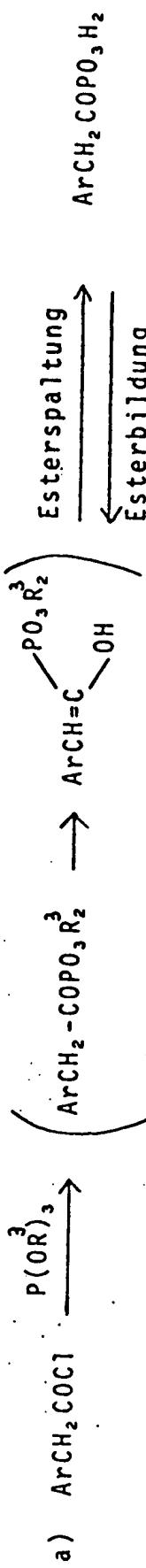


(in dieser Formel wie auch in den nachfolgenden werden die Substituenten stets so definiert wie im Patentanspruch 1)
- siehe Deutsche Offenlegungsschriften 26 05 243 und 26 33 992 - eine ausgeprägte antiinflammatorische und antiarthritische Wirksamkeit. Gegenüber diesen Substanzen zeichnen sie sich aber dadurch aus, daß sie unter anderem imstande sind, die Aufbau- und Abbau-Leistung der Knochenzellen (Osteoblasten/Osteoklasten) so zu beeinflussen, daß kurative Effekte bei Ratten mit induzierter Arthritis eindeutig nachweisbar sind.

Mit dieser antiarthritischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ist die Grundlage für eine Therapie der Rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis, Spondylitis ankylosans und anderer verwandter Erkrankungen, besonders des Kollagens und des Skelettsystems (Osteoporose, Pagetskrankheit) geschaffen. Darüber hinaus können die Phosphonate als gute Komplexbildner für Calcium überall dort therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden, wo ein gestörter Ca-Stoffwechsel als Ursache für eine Erkrankung erkannt wurde, z.B. bei cardiovaskulären Erkrankungen, ektopischen Calcifikationen etc..

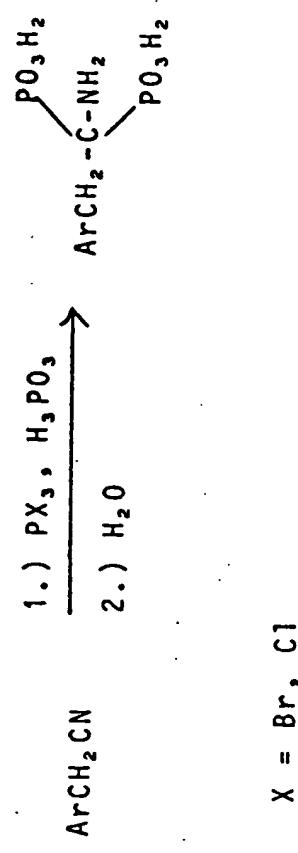
Die Verbindungen können in Form ihrer Ester, Halbester - vorzugsweise jedoch in Form der freien Phosphonsäuren bzw. deren physiologisch verträglichen Salzen mit Alkali-, Erdalkalihydroxiden oder verträglichen organischen Basen - angewendet werden. Als galenische Formulierungen sind Kapseln, Tabletten, Dragees, Suppositorien, aber auch Injektionslösungen und dermale Zubereitungen geeignet. Auch eine lokale Anwendung zur Behandlung dermaler oder systemischer Erkrankungen ist möglich.

Die Herstellung der Phosphonate erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann wohlbekannt sind (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage, 1963 Band XII/1, 453 ff) und welche in den nachfolgenden Schemata dargestellt sind.

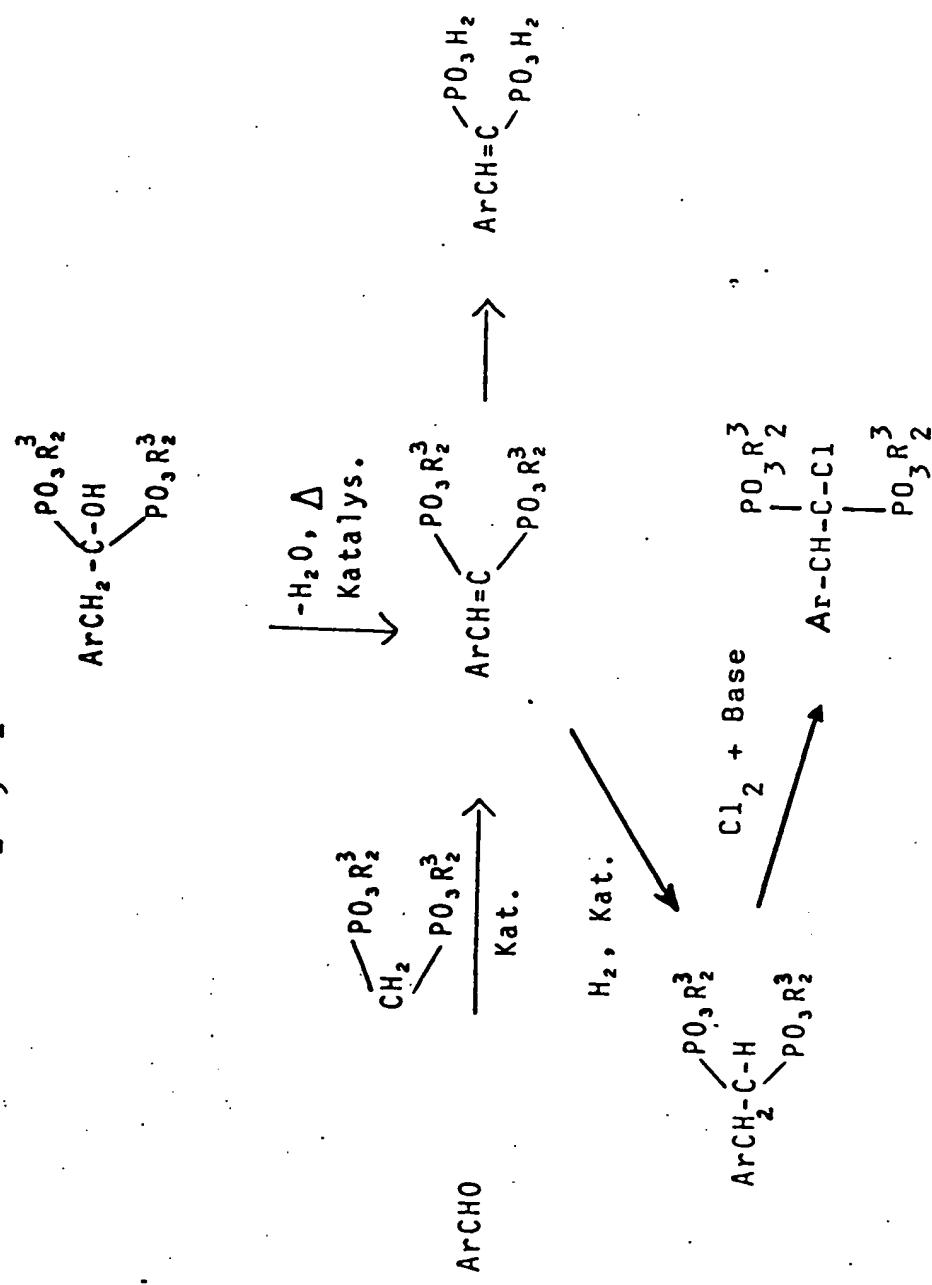
Schema 1

Scheme 2

- 8 -



Schema 3



6 27.0.082

3203307

- 10 -

Die in den Schemata dargestellten Synthesewege sind an-
hand typischer Vertreter in den nachfolgenden Ausführungs-
beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

16.5 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure werden in 400 ml Diethylether auf - 15°C gekühlt und portionsweise mit 14.6 g Phosphorpentachlorid versetzt. Man röhrt die Mischung 2.5 Stunden lang bei -15°C und weitere 2.5 Stunden bei 0°C. Dann engt man die klare Lösung weitgehend im Vakuum ein, verröhrt den ölichen Rückstand mit Benzin (Siedebereich 40-60°C) und erhält 16 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid vom Schmelzpunkt 93-95°C.

Eine Lösung von 17.5 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid in 100 ml Tetrahydrofuran wird auf 10°C gekühlt und mit 9.8 ml Triethylphosphit versetzt. Man röhrt noch 3 Stunden lang bei 10-15°C, engt die Lösung im Vakuum ein und kristallisiert den ölichen Rückstand aus Diisopropylether. Man erhält 18.8 g (83.4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-diethylester vom Schmelzpunkt 96-98°C.

Beispiel 2

Eine Mischung von 1.27 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-diethylester in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff wird bei 0°C unter Stickstoff mit 1.3 g Jodtrimethylsilan versetzt und anschließend eine Stunde lang bei Raumtemperatur geröhrt. Man engt die Mischung im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und Aceton, röhrt noch 30 Minuten lang und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Ethanol um. Man erhält so 0.82 g (74,2%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure vom Schmelzpunkt 238-240°C.

Beispiel 3

Eine Mischung von 24 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure mit 4 ml Wasser und 180 ml Phosphor-trichlorid wird 5 Stunden lang auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phosphor-trichlorids wird der Rückstand vorsichtig mit 400 ml Wasser versetzt und drei Stunden lang im Dampfbad erhitzt. Dann lässt man die Mischung erkalten, saugt das Kristallisat ab und trocknet es. Dann wird es mit erwärmten Toluol extrahiert und man gewinnt aus dem Toluolextrakt 7.5 g Ausgangsmaterial zurück. Der Rückstand wird aus Isopropyl-alkohol und dann aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 11,1 g (bei Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials 57%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure vom Schmelzpunkt 238-240°C.

Beispiel 4

Eine Mischung von 0.6 g Triethylphosphit und 0.2 g Triethylamin wird bei 0°C mit 1.4 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid - gelöst in 5 ml Dichlormethan - versetzt. Die Mischung wird eine Stunde bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur geführt. Dann engt man im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Diethylether und anschließend aus Ethanol. Man erhält so 1.02 g (66.8%) 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure-{2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-(diethoxyphosphonyl)-vinyl}ester vom Schmelzpunkt 173-174°C.

Beispiel 5

Zu einer Mischung von 0.9 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure- $\{2-[4-(4\text{-chlorphenyl})-1-(4\text{-fluorphenyl})-3\text{-pyrazolyl}]-1\text{-}(diethoxyphosphonyl)\text{-vinyl}\}$ ester in 12 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Stickstoff bei 0°C 0.56 g Jodtrimethylsilan eingetropft. Man röhrt eine Stunde lang bei Raumtemperatur und arbeitet das Reaktionsgemisch auf, wie im Beispiel 2 beschrieben, kristallisiert das Rohprodukt aus Isopropylalkohol um und erhält 0.61 g (71,8%) 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure- $\{2-[4-(4\text{-chlorphenyl})-1-(4\text{-fluorphenyl})-3\text{-pyrazolyl}]-1\text{-phosphonyl}\text{-vinyl}\}$ ester vom Schmelzpunkt 129-131°C.

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 5.7 g Diethylphosphit und 4.6 ml Diethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 18 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-diethylester in 40 ml Tetrahydrofuran eingetropft, und die Mischung 5 Stunden lang bei 0-5°C gerührt. Man engt das Gemisch im Vakuum ein, kristallisiert aus Diethylether und dann aus Tetrachlorkohlenstoff um und erhält 15.2 g (64,4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) vom Schmelzpunkt 141-142°C.

Beispiel 7

11.0 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) werden mit 5 Äquivalenten Jodtrimethylsilan umgesetzt und aufbereitet, wie in Beispiel 2 beschrieben. Das erhaltene Rohprodukt wird mit wässrigem Ethanol gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert und man erhält 8.0 g (84%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 202-204°C.

Beispiel 8

0.59 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) werden mit 4 ml 63 prozentiger Bromwasserstoffsäure versetzt und zwei Stunden lang auf 100°C erhitzt. Dann verdünnt man das Gemisch mit Wasser und lässt es erkalten. Das erhaltene Rohprodukt wird zerkleinert, aus Ethanol umkristallisiert und man erhält 0.37 g (77%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 201-203°C.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1.9 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure in 5 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 0.8 g Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser versetzt und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt das abgeschiedene Produkt ab, wäscht es mit wenig Wasser, trocknet es bei 110°C und erhält 1.6 g (76%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-diphosphonsäure-Dinatriumsalz vom Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Beispiel 10

Eine Lösung von 4,7 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl-acetonitril in 25 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 12.8 g Phosphortribromid in 10 ml Dioxan und mit 4 g Phosphorigesäure versetzt und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur und dann 10 Stunden lang bei 60 bis 70°C (Badtemperatur) gerührt. Dann destilliert man das Dioxan im Vakuum ab, versetzt mit Wasser und röhrt eine Stunde lang. Der ausgefallene Niederschlag wird mehrfach mit Ethylacetat-Methanol gewaschen, und dann aus Dioxan-Wasser umkristallisiert. Man erhält so 3.3 g (46%) 1-Amino-2-[4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 251-255°C.

Beispiel 11

Eine Mischung von 3.02 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-methanol und 15 g Mangandioxyd (E. Merck AG Darmstadt, gefällt, aktiv) in 100 ml Chloroform wird drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann filtriert man die Reaktionsmischung über Kieselgur, wäscht mit Chloroform nach, engt das Filtrat im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan. Man erhält so 2.78 g (92,7%) 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbaldehyd vom Schmelzpunkt 146-148°C.

Eine Lösung von 4.93 g Titanetetrachlorid in 6 ml Tetrachlorkohlenstoff wird bei 0°C in 50 ml Tetrahydrofuran eingetropft. Dann fügt man noch 3.91 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbaldehyd und anschließend 3.75 g 6.91 g Methan-bis(phosphonsäurediethylester) zu

und tropft in die Mischung eine Lösung von 5.26 g N-Methylmorpholin in 9 ml Tetrahydrofuran. Man röhrt die Reaktionsmischung eine Stunde lang bei 0°C und anschließend vier Stunden lang bei Raumtemperatur, versetzt sie mit Dichlormethan und hydrolysiert mit 1 N Salzsäure. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit heißem Diisopropylether extrahiert, zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert und man erhält 5.7 g (76,7%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1,1-bis(phosphonsäure-diethylester) vom Schmelzpunkt 119-121°C.

Beispiel 12

2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1,1-bis(phosphonsäure-diethylester) wird analog Beispiel 7 beschrieben mit Jodtrimethylsilan umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 95%iger Ausbeute die 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 253-255°C (Ethylacetat).

Beispiel 13

Eine Lösung von 1.42 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1,1-bis(phosphonsäure-diethylester) in 100 ml Ethanol wird in Gegenwart von 200 mg Palladium-Kohle bei Raumtemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert und man erhält 1,2 g (85,5%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1,1-bis(phosphonsäure-diethylester) vom Schmelzpunkt 128-130°C.

Beispiel 14

Eine Lösung von 2.56 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-vinyliden-1.1-bis(phosphonsäure-diethylester) in 30 ml Ethanol wird mit 110 mg Natriumborhydrid versetzt und unter Eiskühlung zwei Stunden lang gerührt. Dann setzt man der Reaktionsmischung Natriumdihydrogenphosphat zu und extrahiert mit Dichlormethan. Man engt die organische Phase ein, kristallisiert aus Cyclohexan um und erhält 2.33 g (90,4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1.1-bis(phosphonsäure-diethylester) vom Schmelzpunkt 128-131°C.

Beispiel 15

2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1.1-bis(phosphonsäure-diethylester wird wie in Beispiel 7 beschrieben umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 90%iger Ausbeute die 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1.1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Zersetzungspunkt oberhalb 250°C (Acetonitril).

Beispiel 16

[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-acetylchlorid wird wie in Beispiel 1 beschrieben mit Trimethylphosphit umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 80%iger Ausbeute den 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 174°C (Diethylether).

Beispiel 17

2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethen-phosphonsäure-dimethylester wird wie in Beispiel 6 beschrieben mit Dimethylphosphit umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 69 %iger Ausbeute den 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäure-dimethylester) vom Schmelzpunkt 130° C.

Beispiel 18

2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1.1-bis(phosphonsäure-dimethylester) wird wie in Beispiel 7 beschrieben umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 78 %iger Ausbeute die 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 199° C.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.